

Ervenyesség: Ervenyes

Bejelentés ügyszám:

Közzétételi szám:

Lajstromszám:

P870317A

45976

218460

Bejelentés napja:

Közzététel napja:

Megadás napja:

Megadás meghirdetése:

19870710

19870928

20000727

20000828

Elsőbbségi adatok:

NSZO:

US06884920 - 19860711, US07050341 - 19870522

C07D-233/64; C07D-233/66; C07D-233/68; C07D-403/06; C07D-403/10;  
C07D-403/12; C07D-233/84; A61K-031/4174; A61P-009/00; C07D-233/91;  
C07D-405/10; C07D-405/12

Magyar cím:

Eljárás új, szubsztituált imidazolszármazékok és hatóanyagként e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

Angol cím:

PROCESS FOR PREPARING SUBSTITUED IMIDAZOLE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING THEM

Bejelentő:

E. I. Du Pont de Nemours and Co., Wilmington, Delaware, US

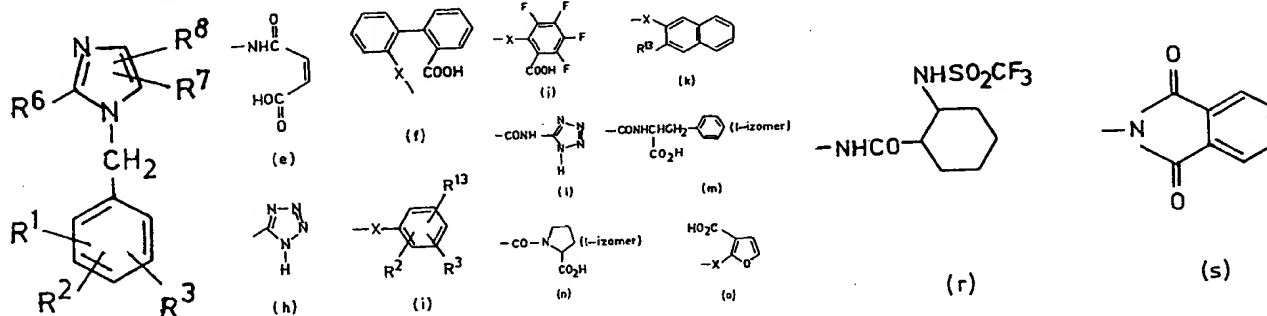
Feltaláló:

Carini, David John, Wilmington, Delaware, US

Duncia, John Jonas Vytautas, Wilmington, Delaware, US

Képviselő:

dr. Kiss Ildikó, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest, HU



Kivonat:

A találmány szerinti eljárással előállított új vegyületek (l) általános képletében R1 jelentése (e), (f), 4-COOH, 4-NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> vagy 4-es helyzetben kapcsolódó (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (r) vagy (s) képletű csoport; vagy 3-as helyzetben kapcsolódó (h) képletű csoport; R2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, nitro-, alkil-, alkoxi- vagy karboxilcsoport; R3 jelentése hidrogén- vagy halogénatom; R6 jelentése adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil- vagy benzilcsoport; vagy cikloalkil-, cikloalkil-alkil-csoport; vagy alkil-tio- vagy cikloalkil-tio-csoport; R7 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, nitro-, ciano- vagy trifluor-metil-csoport; R8 jelentése hidrogénatom, cianocsoport, adott esetben szubsztituált -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-1,2,3-triazolil-csoport, fenil-alkenil-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-imidazol-1-il, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-tetrazolil-csoport, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>25</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCOR<sub>14</sub>, -CH=CH-CH(R<sub>14</sub>)OH, -CH=CHCOR<sub>17</sub>, -COR<sub>26</sub>; -CH=CHOCOR<sub>24</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)COR<sub>16</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sub>29</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)OR<sub>11</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCONHR<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sub>30</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)R<sub>24</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>F vagy -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>. A fenti vegyületek és gyógyászati lag elfogadható savaddíciós és bázissal képezett sóik angiotenzin II-blokkoló hatásuk következtében gyógyszerkészítmények hatóanyagaként magas vérnyomás és tolulások szívelégtelenségek kezelésére használhatók.

Igénypont:

1. Eljárás az (l) általános képletű imidazolszármazékok - a képletben R1 jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó -COOH; (e) vagy (f) képletű csoport; 3-as vagy 4-es helyzetben kapcsolódó (h) képletű csoport; vagy 4-es helyzetben kapcsolódó -NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (r) vagy (s) képletű csoport; R2 jelentése hidrogénatom, klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, nitrocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport vagy karboxilcsoport; R3 jelentése hidrogénatom, klór- vagy fluoratom; R4 jelentése hidrogénatom, cianocsoport vagy -CO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>; R5 jelentése hidrogénatom,

1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport; R6 jelentése 2-10 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos alkenilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-10 szénatomos cikloalkil-alkilcsoport,  $-(CH_2)_n-O-(1-4 \text{ szénatomos alkil-csoport}, -S-(CH_2)_m-R5 \text{ csoport}, \text{ vagy a gyűrűben adott esetben } 1-4 \text{ szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált benzilcsoport}; R7 \text{ jelentése hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, nitrocsoport, trifluor-metil-csoport vagy cianocsoport}; R8 \text{ jelentése hidrogénatom, cianocsoport, } 1-6 \text{ szénatomos alkilcsoport, fenil-(2-6 szénatomos) alkenil-csoport; adott esetben } -CO_2H \text{ vagy } 1-4 \text{ szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált } -(CH_2)_m-1,2,3\text{-triazolil-csoport}; -(CH_2)_m\text{-imidazol- } 1\text{-il csoport}; -(CH_2)_n\text{-tetrazolil-csoport}; -(CH_2)_nOR25; -(CH_2)_nOCOR14; -CH=CH-CH(R14)OH; -CH=CHCOR17; -COR26; -CH=CHOCOR24; -CH(CH3)COOH; -CH2-CH(CH3)-COR16; -(CH2)nCOR29; -(CH2)nNHC(=O)OR11; -(CH2)nNHCONHR10; -(CH2)nNHSO2R30; -(CH2)nNHCOR24; -(CH2)nF; -CH2N3; R10 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-naftil-csoport vagy 1-(1-naftil)-etil-csoport; R11 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy adamantilcsoport; R12 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy benzilcsoport; R13 jelentése  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_2OCO-C(CH_3)_3$ ,  $-CH_2CO_2H$ ;  $-NHSO_2CH_3$ ;  $-CONHNHSO_2CF_3$ ;  $-NHSO_2CF_3$ ;  $-CONHOR12$ ; (h), (l), (p) vagy (q) képletű csoport; R14 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; R16 jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal alfa-metil-benzil-amino-csoport; R17 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal; R23 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy benzilcsoport; R24 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; R25 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; R26 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, NR27R28 vagy OR25; R27 és R28 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; R29 jelentése di(1-4 szénatomos)alkil-amino-csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal, hidroxilcsoport vagy (w) képletű csoport; R30 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy  $CF_3$ -csoport; X jelentése szén-szén egyes kötés,  $-CO-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CONH-$ ,  $-N(R23)CO-$ ,  $-CH=CH-$  vagy  $-OCH_2-$ ; m értéke 1-2; n értéke 1-4; azzal a megkötéssel, hogy (1) az R1 csoport nem orto-helyzetben van; (2) ha R1 jelentése (i) képletű csoport, X jelentése szén-szén egyes kötés, és R13 jelentése karboxilcsoport vagy (h) képletű csoport, akkor R13 kötelezően orto- vagy meta-helyzetben van; vagy ha R1 és X jelentése a fenti, és R13 jelentése  $-NHSO_2CF_3$  vagy  $-NHSO_2CH_3$ , akkor R13 kötelezően orto-helyzetben van; (3) ha R1 jelentése (i) általános képletű csoport, és X jelentése szén-szén egyes kötéstől eltérő, akkor R13 kötelezően orto-helyzetben kapcsolódik, kivéve, ha X jelentése  $-NHCO-$ , és R13 jelentése  $-NHSO_2CF_3$  vagy  $-NHSO_2CH_3$ , mert akkor R13 meta-helyzetben is lehet; (4) ha R1 jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó karboxilcsoport vagy annak sója, akkor R6 jelentése  $-S$ -alkilcsoporttól eltérő; (5) ha R1 jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó karboxilcsoport vagy annak sója, akkor az imidazolgyűrű 4-es helyzetű szubsztituense  $-CH_2OH-$ ,  $-CH_2OCOCH_3-$  vagy  $-CH_2COOH$ -csoporttól eltérő; (6) ha R1 jelentése (i) általános képletű csoport, X jelentése  $-OCH_2-$ , R13 jelentése 2-es helyzetben kapcsolódó karboxilcsoport, és R7 jelentése hidrogénatom, akkor R6 jelentése etil-tio-csoporttól eltérő; (7) ha R1 jelentése (bb) képletű csoport, és R6 jelentése n-hexilcsoport, akkor R7 és R8 nem lehet egyidejűleg hidrogénatom; (8) ha R1 jelentése (bb) képletű csoport, akkor R6 jelentése metoxi-benzilcsoporttól eltérő - és gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy a) egy (1) általános képletű imidazolszármazékot - a képletben R6, R7 és R8 jelentése egy, a tárgyi körben megadott, az alkalmazott reakciókörülmények között stabil csoport vagy annak védett származéka - egy (2) általános képletű benzilszármazékkal - a képletben X' jelentése halogénatom, para-toluolszulfonil-oxi- vagy metilszulfonil-oxi-csoport, és R1, R2 és R3 jelentése egy, a tárgyi körben megadott, az alkalmazott reakciókörülmények között stabil csoport vagy annak védett származéka - reagáltatunk, oldószerben, bázis jelenlétében, 1-10 órában keresztül, közel 20 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, és a kapott vegyületből adott esetben a védőcsoportokat eltávolítjuk, vagy b) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R1 jelentése karboxilcsoport, és a többi szubsztituens jelentése a tárgyi körben megadott, egy megfelelő, R1 helyén cianocsoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott -$

hidrolizálunk, vagy c) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R1 jelentése (s) képletű csoport, R2 és R3 jelentése hidrogénatom, és a többi szubsztituens jelentése a tárgyi körben megadott, egy megfelelő, R1 helyén -NH<sub>2</sub>-csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - ftaloil-kloriddal reagáltatunk; vagy d) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R1 jelentése (j) vagy (k) általános képletű csoport, ahol R13 jelentése -CONHNHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, és a többi szubsztituens jelentése a tárgyi körben megadott, egy megfelelő, R13 helyén -CONHNH<sub>2</sub> csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - (trifluor-metánszulfonsav)-anhidriddel reagáltatunk; vagy e) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R1 jelentése (i) általános képletű csoport, ahol X jelentése -CH=CH-, és a többi szubsztituens jelentése a tárgyi körben megadott, egy megfelelő, R1 helyén -CHO-csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - egy (XVI) általános képletű foszforánnal - a képletben R13, R2 és R3 jelentése a fent megadott - reagáltatunk a Wittig-reakció körülményei között; vagy (f) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R1 jelentése (i) vagy (k) általános képletű csoport, ahol R13 jelentése karboxilcsoport, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott, egy megfelelő, R13 helyén (1-4 szénatomos)alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - vizes, alkoholos oldószerben bázissal vagy trifluor-ecetsavval reagáltatunk, közelítőleg 20 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten 1-24 órán keresztül, majd a reakcióelegy pH-értékét 3-7-re állítjuk; vagy (g) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R1 jelentése (i) vagy (k) általános képletű csoport, ahol R13 jelentése karboxilcsoport, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott, egy megfelelő, R13 helyén cianocsoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - (?) erős savval reagáltatunk az oldószer forráspontjának hőmérsékletén 2-96 órán keresztül, vagy (?) erős bázissal reagáltatunk alkohol oldószerben közel 20 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten 2-96 órán keresztül, majd a pH-értékét 3-7-re állítjuk, vagy (?) kénsavval reagáltatunk, majd savval vagy bázissal kezelünk, vagy (h) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R1 vagy az R1 jelentésében megadott (i) vagy (k) általános képletű csoportban R13 jelentése 5-tetrazolilcsoport, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott, egy megfelelő, R1 vagy R13 helyén cianocsoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - ekvimoláris mennyiségű nátrium-azidot és ammónium-kloridot tartalmazó eleggyel reagáltatunk poláros aprotomos oldószerben, közelítőleg 30 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten 1 óra-10 napon keresztül, vagy (j) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R1 jelentése (i) vagy (k) általános képletű csoport, ahol R13 jelentése -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> vagy -NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> képletű csoport, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott, egy megfelelő, R13 helyén nitrocsoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - redukálószerrel R13 helyén aminocsoportot tartalmazó (3) általános képletű köztitermék - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - alakítunk, majd egy (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O vagy (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O képletű szulfonsavanhidriddel vagy egy CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl vagy CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl képletű szulfonsav-kloriddal reagáltatunk oldószerben, vagy (k) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R8 jelentése -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sub>29</sub> általános képletű csoport, ahol R<sub>29</sub> jelentése hidroxilcsoport, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott, egy megfelelő, R8 helyén -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sub>29</sub> általános képletű csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - a képletben R<sub>29</sub> jelentése hidrogénatom, és a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - oxidálószerrel reagáltatunk oldószerben; vagy (l) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R8 jelentése -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-imidazol-1-il, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-1,2,3-triazolil- vagy -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-tetrazolil-csoport, n értéke 1 vagy 2, és a többi

szubsztituens jelentése a fentiekben megadott, egy megfelelő, R8 helyén  $-(CH_2)_nCl$  általános képletű csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - ahol n értéke 2, és a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - imidazollal, 1,2,3-triazollal vagy tetrazollal reagáltatunk, bázis jelenlétében oldószerben, közelítőleg  $55^\circ C$  és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, 1-24 órán keresztül; vagy (m) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R8 jelentése  $-(CH_2)_nCOR_{29}$  általános képletű csoport, ahol R<sub>29</sub> jelentése hidroxilcsoport, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott, egy megfelelő, R8 helyén  $-(CH_2)_nCl$  általános képletű csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - alkálifém-cianiddal reagáltatunk oldószerben, közelítőleg  $20^\circ C$  és  $100^\circ C$  közötti hőmérsékleten, közelítőleg 1-24 órán keresztül, és a kapott, R8 helyén  $-(CH_2)_nCN$  általános képletű csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - hidrolizáljuk, vagy (n) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R8 jelentése  $-(CH_2)_n$ -tetrazol-5-il, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott, egy megfelelő, R8 helyén  $-(CH_2)_nCN$  általános képletű csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - nátrium-aziddal és ammónium-kloriddal reagáltatunk oldószerben, közelítőleg  $30^\circ C$  és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, közelítőleg 1 óra- 10 napon keresztül; vagy (o) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R8 jelentése  $-(CH_2)_nNHC(=O)OR_{11}$  vagy  $-(CH_2)_nNHOSO_2R_{30}$ , ahol R<sub>11</sub> és R<sub>30</sub> jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott, egy megfelelő, R8 helyén  $-(CH_2)_nNH_2$ -csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyület - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - krómsóját R<sub>11</sub>OCOCI általános képletű klór-formiáttal vagy R<sub>30</sub>SO<sub>2</sub>Cl általános képletű szulfonyl-kloriddal reagáltatjuk bázis jelenlétében, oldószerben, közelítőleg  $0^\circ C$  és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, közelítőleg 5 perc-24 órán keresztül; vagy (p) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R8 jelentése  $-(CH_2)_nNHCONHR_{10}$  általános képletű csoport, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott, egy megfelelő, R8 helyén  $-(CH_2)_nNH_2$  általános képletű csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - egy R<sub>10</sub>NCO általános képletű izocianáttal - a képletben R<sub>10</sub> jelentése a fent megadott - reagáltatunk oldószerben, közelítőleg  $25^\circ C$  és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, közelítőleg 5 perc-24 órán keresztül; vagy (q) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R<sub>1</sub> jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó (i) vagy (k) általános képletű csoport, ahol X jelentése  $-NHCO-$ , és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott, egy megfelelő, R<sub>1</sub> helyén 4-nitrocsoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - vas és ecetsav, ón(II)-klorid vagy hidrogén és palládiumkatalizátor segítségével redukálunk, a kapott, R<sub>1</sub> helyén 4-aminocsoportot tartalmazó (3) általános képletű közti-terméket - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - megfelelő savanhidriddel - előnyösen ftálsav- anhidriddel vagy szubsztituált ftálsavanhidriddel - reagáltatjuk oldószerben; vagy megfelelő savkloriddal - előnyösen szubsztituált antranilsav-kloriddal - reagáltatjuk vizes lúg vagy egy bázis jelenlétében; vagy megfelelően szubsztituált ftálsavval vagy antranilsavval reagáltatjuk oldószerben, diklohexil-karbodiimid jelenlétében; vagy (r) olyan (l) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R<sub>1</sub> jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó (i) vagy (k) általános képletű csoport, ahol X jelentése  $-OCH_2-$ , R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott, egy megfelelő, R<sub>1</sub> helyén 4-benzil-oxi-csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - trifluor-ecetsavval reagáltatunk az elegy forráspontjának hőmérsékletén, közelítőleg 0,2-1 órán keresztül, vagy hidrogénnel reagáltatunk palládiumkatalizátor jelenlétében, és a kapott, R<sub>1</sub> helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (3) általános képletű közti-terméket - a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott - egy (XIV) vagy (XV) általános képletű aralkil-halogeniddal - a képletben Hal

jelentése ha!